

SEPARATOR
[Trennmittel]

Karin Cabrera et al.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
Washington, D.C. December 1999

Translated by: Schreiber Translations, Inc.

Country : International
Document No. : WO 94/19687
Document Type : Patent application
Language : German
Inventor : Karin Cabrera, Guenther Saettler,
and Gerhard Wieland
Applicant : Merck Patent GmbH
IPC : G01N 30/48
Application Date : 18 February 1994
Publication Date : 01 September 1994
Foreign Language Title : Trennmittel
English Title : SEPARATOR

SEPARATOR

Description

The invention concerns the use of porous ceramic molded bodies as a medium for substance separation, in particular as a stationary phase in chromatography. The invention also concerns ceramic molded bodies whose porous surfaces have been modified.

Substance separations in the sense of the invention comprise essentially chromatographic separations, for example by means of pillar, thin-layer, or gas chromatography, fluid-fluid extractions, adsorption and desorption processes with the participation of a gas phase or a fluid phase, and electrophoretic separations. Under this concept are not comprised distillative and mechanic separations, for example, filtrations.

In the process of pillar fluid chromatography are used chromatography tubes closed off at both ends by filter elements and provided with connection pieces for feeding and discharging elution means. Into these tubes are filled powdered absorbents. Instead of chromatography tubes, in which all components must be exchanged, cartridge systems are also used, in which merely a tube with filter elements containing a powdered absorbent must be exchanged. The screw connections are reusable. Such cartridge systems are described in European patent publications 0,268,185 and 0,305,817. In such pillar packings consisting of loose powdered absorbents it comes to changes, for example due to mechanic stress, whereby the reproducibility

¹ Numbers in the margin indicate pagination in the foreign text.

between chromatography cycles is reduced.

The object of the invention is to produce stationary phases with stable structures for substance separation, in particular for chromatography, for example, thin-layer and pillar chromatography.

/2

This object is attained according to the invention by using porous ceramic molded bodies for substance separation.

The object of the invention is the use of porous ceramic molded bodies for substance separation with the provision that these molded bodies with three-dimensional interconnecting pore systems are not produced by shaping a plastic moldable and additionally solidifying mass, whereby the molded bodies are structured in layers by repeating the series of steps of

- producing from the mass an image-like structured layer corresponding to the pore system,
- attaching the layer,

and whereby the image structures of the individual layers are transferred from the corresponding original.

The object of the invention is a porous ceramic molded body whose porous surfaces are modified and its use for substance separation. In a particularly preferred embodiment, the outer surfaces of this molded body are non-porous or are provided with a dense coating.

The object of the invention is a chromatography pillar equipped with connection pieces for feeding and discharging elution means, characterized in that a porous ceramic molded body is contained as stationary phase.

The object of the invention is a cartridge for fluid chromatography characterized in that a porous ceramic molded body is contained as stationary phase.

Fig. 1 shows a chromatography pillar according to the invention.

In German patent application 4,205,969 is disclosed a special process for producing porous ceramic molded bodies as well as the use of such molded bodies in chromatography: porous molded bodies with three-dimensional interconnecting pore systems are produced by shaping a plastic moldable and additionally solidifying mass, whereby the molded bodies are structured in layers by repeating the series of steps of

/3

- producing from the mass an image-like structured layer corresponding to the pore system,
- attaching the layer,

and whereby the image structures of the individual layers are transferred from the corresponding original.

However, it has been determined that porous ceramic molded bodies produced according to other processes can also be used as stationary phase in chromatography or other processes of substance separation.

According to the invention, materials known to the expert for producing ceramics which are sintered at temperatures between 600 and 2000°C can be used. To these belong oxidic and non-oxidic inorganic materials such as, for example, oxides, carbides, borides, nitrides, as well as mixtures thereof. Examples of such materials are in particular compounds containing calcium phosphate such as hydroxyl apatite, SiO_2 , Al_2O_3 , SiC , SiOC , ZrO_2 , TiO_2 , and BN.

Conventional chromatography pillars can have an essentially monomodal pore size distribution when the particles used are tightly classified and are non-porous; they have an essentially bimodal pore size distribution, for example, when the pillar packing consists of tightly classified porous particles. Other pore size distributions are also known in conventional chromatography pillars. Accordingly, the porous molded bodies used according to the invention have an essentially monomodal pore size distribution. Other pore size distributions can also be used according to the invention. To these belong also through channel-shaped pores. The suitable processes for producing porous ceramic molded bodies from different materials are known to the expert. Suitable raw materials and process variations are described in manuals such as Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry (1986), Chemie Publishers, and Kingery, W.D., Bowen, H.K., and Uhlmann, D.R. (1976), Introduction to Ceramics, John Wiley Publishers. /4

Depending on the application purpose, the porous ceramic molded bodies according to the invention can have different geometric shapes such as, for example, cylinders, prisms, right parallelepipeds, cones, discs, or plates. For example, when used in pillar chromatography, cylinder-shaped porous molded bodies are preferred, in thin-layer chromatography are preferred disc or plate-shaped molded bodies.

Chemically modified separators are often used in conventional chromatographic separation processes to obtain very different selectivities for the different principles of chromatographic substance separation:

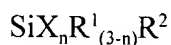
adsorption chromatography,

reversed phase (RP) chromatography,
distribution chromatography,
gel permeation chromatography,
hydrophobic interaction chromatography,
affinity chromatography,
ion exchange chromatography,
chromatographic separation of racemats on chiral carriers, selective adsorption and
desorption.

The adsorption chromatography is used as special embodiment, inter alia, also in the preparation of samples. Thereby, absorbents consisting essentially of an inorganic basis carrier, for example, of SiO₂ or Al₂O₃, are surface-modified to influence the separation capability of the material. Basically, the processes used to modify chromatographic carrier materials are also used to modify the molded bodies according to the invention; suitable modification processes are known to the expert. The term "surface-modified" used according to the invention is to be understood in this sense. Examples of such surface modification for the cited purpose are:

- a) The derivation with silane derivatives of formula I

/5



wherein

X means methoxy, ethoxy, or halogen,

R¹ means C₁-C₅-alkyl,

n means 1, 2, or 3,

and

R² has one of the following cited meanings:

- a1) unsubstituted or substituted alkyl or aryl such as, for example, n-octadecyl, n-octyl, benzyl, or cyanopropyl;
- a2) anionic or acid residues such as, for example, cyanopropyl;
- a3) cationic or basic residues such as, for example, aminopropyl, diethylaminopropyl, or triethylammoniumpropyl;
- a4) hydrophilic residues such as, for example, (2,3-epoxypropyl)-oxypropyl.
- b) The adsorption or chemical bonding of polymers such as polybutadienes, siloxanes, polymers on the basis of styrol/divinylbenzol, of (meth)acrylic acid derivates or other vinyl compounds, as well as of peptides, proteins, polysaccharides, and polysaccharide derivates on the basis carrier.
- c) The chemical bonding of the polymers cited under b by means of the derivates cited under a; to these belong plug polymerizates of poly(meth)acrylic acid derivates on diol-modified silica gel according to European patent publication 0,337,144.
- d) The adsorption or chemical bonding of chiral phases such as, for example, aminoacid derivates, peptides, or proteins, or of cyclodextrines, polysaccharides, or polysaccharide derivates.

Other common derivation possibilities and derivation processes are known to the expert and are

described in freely available manuals such as Unger, K.K. (ed), Porous Silica, Elsevier Scientific Publishing Company (1979), or Unger, K.K., Packings and Stationary Phases in Chromatography Techniques, Marcel Dekker (1990). /6

The molded bodies according to the invention have the usual measurements required for pillars in fluid chromatography: 2-10 mm diameter for analytic applications and greater diameters (up to approx. 0.5 m) for preparative applications; the length amounts from a few millimeters to up 50 cm, but pillars of up to 2 m length can also be used in special cases. The molded bodies according to the invention are also suitable as separator or front pillars. In this way is eliminated the packing of the pillars or cartridges, whereby in particular in front pillars, which are often used only once, is produced a great savings. The molded bodies according to the invention represent a firm, unchangeable absorbent bed in comparison with the conventional absorbent packings. After use, the used molded bodies according to the invention are easily discarded since, contrary to the pillars or cartridges, they consist essentially only of a ceramic material.

When using as carriers for thin-layer chromatography, the molded bodies are shaped as thin layers, which can have additionally a thicker non-porous part, or which can be attached to a non-porous auxiliary carrier. When the molded bodies are used according to the invention in thin-layer chromatography, the expensive application of the absorbent layer on the plate or foil is eliminated.

The porosity is an essential property of the ceramic molded bodies used according to the

invention. The porosity has essential influences on the flow behavior, on the surface effective for the chromatographic separation, and on the possibility of derivating the surfaces of the molded body. The porosity is expressed as a relationship between pore volume and total volume of the molded body. This relationship can be determined, for example, by determining the average density of the molded body when the density of the structure material is known. Other methods for determining the porosity rely on a weight determination before and after saturation of the molded body with water or on the porosimetry. The porosity range is dependent upon the separation process used and the dimensions of the molded body. For pillar fluid chromatography is preferred a porosity of 20-75%, in particular of 50-65%. The surface of the porous molded bodies used according to the invention amounts typically from 1-1000 m²/g. 7

The chromatography pillar according to the invention shown in Fig. 1 consists of a porous ceramic molded body (1) serving as absorbent bed, an impermeable material (2) of Teflon, and a pressure jacket (3) with end breechlock nut (4) with connection pieces (5). Between the molded body and the connection piece can be arranged a filter (6), for example, a sieve of teflon. To unload the impermeable jacket of the elution means pressure, a pressure-transmitting fluid can be pressed through the connection nozzle (7) into the pressure jacket between the impermeable jacket (2) and the pressure jacket (3), whereby the pressure used therefor is usually higher than or equal to the elution means pressure. As pressure-transmitting fluids can serve hydraulic oils, aqueous solutions, or the elution means.

Examples:

A Treatment and Derivation of Molded Bodies

Example A1: Treatment of a Molded Body of Al_2O_3

A commercially available porous molded body of Al_2O_3 with a diameter of 4 mm and a length of 125 mm (porosity grade 20-30%) is placed into a mixture of 125 ml acetonitrile and 125 ml sodium hydroxide (25 mM) and is ultrasonically tested in a laboratory ultrasound bath for 45 minutes. Additionally, the molded body is again ultrasonically tested in pure acetonitrile (15 minutes).

/8

Example A2: Treatment of a Molded Body of SiO_2

A commercially available molded body of SiO_2 with a diameter of 4 mm, a length of 125 mm, and a porosity of 50 vol.-% is placed in a measuring cylinder filled with 25% hydrochloric acid and is left there for 48 hours. It is then washed several times with methanol/water.

Example A3: Modification of a Porous Ceramic Molded Body

A commercially available ceramic molded body of SiO_2 with a diameter of 4 mm, a length of 125 mm, and a porosity of 50 vol.-% is chemically derived on site according to the process described by Gilpin et al (Anal. Chem. **46**, 1314 and following pages (1974)) with methyloctadecyl dichlorsilane: for this purpose, a solution (10% G/G) of silane in toluol is pumped through the molded body. It is then washed with pure toluol and conditioned with acetonitrile and acetonitrile-water (50:50; V:V) until a constant base line is reached.

Example A4: Production of a Molded Body of Al_2O_3 Suitable for Front Pillars

Molded bodies produced according to Example A1 are separated into short (4 mm long) pieces, which fit into a front pillar holder.

Example A5: Production of a Porous Chemically-modified Ceramic Molded Body

The molded body pretreated according to Example A2 is chemically modified as described under Example A3.

/9

B Chromatography Pillars and Cartridges

Example B1: Separation Pillar with a Porous Ceramic Molded Body

The molded body of Example A1 is placed in a holder according to Fig. 1 so that the feeding and discharge lines for the elution means can be attached to the front sides of the cylinder and the cylinder material is closed off so as to be impermeable to the solvent. This pillar is connected to a usual HPLC apparatus.

Example B2: Separation Pillar with a Derivated Porous Ceramic Molded Body

The molded body of Example A3 is placed in a holder according to Fig. 1 so that the feeding and discharge lines for the elution means can be attached to the front sides of the cylinder and the cylinder material is closed off so as to be impermeable to the solvent. This pillar is connected to a usual HPLC apparatus.

Example B3: Separation Pillar with a Porous Chemically Modified Ceramic Molded Body

The molded body of Example A5 is placed in a holder so that the feeding and discharge lines for the elution means can be attached to the front sides of the cylinder and the cylinder material is closed off so as to be impermeable to the solvent. This pillar is connected to a usual HPLC

Example B4: Separation Pillar with a Porous Ceramic Molded Body

A commercially available porous molded body of ZrO_2 with a diameter of 4 mm and a length of 125 mm (porosity grade 20-30%) is placed in a holder corresponding to Fig. 1 so that the feeding and discharge lines for the elution means can be attached to the front sides of the cylinder and the cylinder material is closed off so as to be impermeable to the solvent. This pillar is connected to a usual HPLC apparatus.

C Application Examples**Example C1: Separation of Isomeric Nitroanilides**

On a separation pillar of Example B1 are applied 5 μl of a mixture of 2-nitroacetanilide (88 $\mu\text{g}/\text{ml}$) and 3-nitroacetanilide (545 $\mu\text{g}/\text{ml}$) in the elution means n-heptane/dioxane (80:20; V:V). It is eluated with 0.05 ml/min and detected by measuring the UV absorption at 254 nm. Both substances are separated after 22 minutes (2-nitroacetanilide) and eluated after 51 minutes (2-nitroacetanilide).

Example C2: Separation of Aromates

On the separation pillar of Example B2 are applied 10 μl of a mixture of naphthalene (17 $\mu\text{g}/\text{ml}$), anthracene (3 $\mu\text{g}/\text{ml}$), and benzantracene (600 $\mu\text{g}/\text{ml}$) in the elution means acetonitrile/water (50:50; V:V). It is eluated with a flow of 1 ml/min and detected by UV absorption at 254 nm. All three substances are separated:

Retention Times in Min

Naphthalene	1.6	
Anthracene	3.1	
Benzantracene	6.8	<u>/11</u>

Example C3: Separation of Methylated Anilines

On the separation pillar of Example B2 are applied 10 μ l of a mixture of aniline, N-methylaniline, and N,N-dimethylaniline in the elution means acetonitrile/water (75:25; V:V). It is eluted with 0.8 ml/min and detected by measuring the UV absorption at 254 nm. All three substances are separated:

	Application in μ g/ml	Retention Time in Min
Aniline	13.2	1.05
N-methylaniline	8.6	1.74
N,N-dimethylaniline	12.9	4.9

Example C4: Separation of Alkylated Anilines

On the separation pillar of Example B2 are applied 10 μ l of a mixture of N,N-dimethylaniline and N,N-diethylaniline and are eluted under the conditions cited in Example C3. Both substances are separated:

	Application in μ g/ml	Retention Time in Min
N,N-dimethylaniline	5.8	1.22
N,N-diethylaniline	21.3	8.13

Example C5: Separation of Phthalic Acid Esters

On the separation pillar of Example B2 are applied 10 μ l of a mixture of benzylbutylphthalate and dinonylphthalate and are eluted under the conditions cited in Example C3. Both substances are eluted separately:

	Application in μ g/ml	Retention Time in Min
Benzylbutylphthalate	130	1.03
Dinonylphthalate	410	5.66 <u>/12</u>

Example C6: Separation of Proteins

On the separation pillar of Example B3 are applied 10 μ l of a protein mixture of trypsin, ribonuclease A, cytochrome C, BSA, and ovalbumin dissolved in 0.1% trifluoroacetic acid. It is eluted under the following conditions: Flow: 0.8 ml/min; detection: UV-absorption at 280 nm; Eluent: A: water + 0.2% trifluoroacetic acid and B: acetonitrile + 0.2% trifluoroacetic acid; Gradient: of A: 80% + B: 20% on A: 0% + B: 100% within 10 minutes. The 5 proteins are separated:

	Concentration in mg/ml	Retention Time in Min
Trypsin	5.5	0.7
Ribonuclease A	2.3	3.52
Cytochrome C	2.1	4.41
BSA	3.2	5.08
Ovalbumin	6.9	5.52

Example C7: Separation of Isomeric Nitroacetanilides

On the separation pillar of Example B4 are applied 5 μ l of a mixture of 2-nitroacetanilide (88 μ g/ml) and 3-nitroacetanilide (545 μ g/ml) in the elution means n-heptane/dioxane (99:1; V:V). It is eluted with 0.2 ml/min and detected by measuring the UV adsorption at 254 nm. Both substances are separated after 4.4 minutes (2-nitroacetanilide) and are eluted after 9.7 minutes (3-nitroacetanilide).

When using the porous ceramic molded bodies according to the invention in cartridge systems there is no need for any additional pillar tubes of glass or high-grade steel but merely for reusable holders. Since the molded bodies consist of a single material, the disposal of used cartridges is considerably facilitated. The solid unchangeable packing of the absorbent affords a good reproducibility between the different chromatography cycles. /13

Without other embodiments it can also be deduced that an expert can utilize the above description in the widest scope. The preferred embodiments are therefore merely considered as descriptive and in no way should be considered a limitation to the disclosure.

The entire disclosures of all cited patent applications, patents, and publications are incorporated by reference into this application. /14

Claims

1. Use of porous ceramic molded bodies for substance separation with the provision that these molded bodies with three-dimensional interconnecting pore systems are not produced by shaping a plastically moldable and additionally solidifying mass, whereby the molded bodies are made up in layers by repeating the series of the steps of
 - producing from the mass an image-like structured layer corresponding to the pore system,
 - attaching the layer,and whereby the image structures of the individual layers are transferred from the corresponding original.
2. Use of porous ceramic molded bodies for substance separation, characterized in that molded bodies are used, whose pore surfaces are modified.
3. Use according to one of claims 1 or 2, characterized in that the substance separation takes place by chromatography.
4. Porous ceramic molded body, characterized in that the pore surfaces are modified.
5. Molded body according to claim 4, characterized in that it has the shape of a cylinder with circular-shaped or elliptic cross section or a prismatic pillar.
6. Molded body according to claim 5, characterized in that the jacket surface(s) is(are) non-porous.
7. Molded body according to claim 4, characterized in that it has the shape of a flat disc or plate.

/15

8. Chromatography pillar equipped with connection pieces for feeding and discharging the elution means, characterized in that a porous ceramic molded body is contained as stationary phase.
9. Cartridge for fluid chromatography, characterized in that a porous ceramic molded body is contained as stationary phase.
10. Process for pillar chromatographic separation of a mixture, characterized in that a pillar according to claim 6 is used.

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)(51) Internationale Patentklassifikation⁵ :

G01N 30/48, B01D 15/08

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/19687

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

1. September 1994 (01.09.94)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/00488

(22) Internationales Anmeldedatum: 18. Februar 1994 (18.02.94)

(30) Prioritätsdaten:

PCT/EP93/00447 26. Februar 1993 (26.02.93) WO

(34) Länder für die die regionale oder
internationale Anmeldung eingereicht
worden ist: GB usw.(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK
PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-
64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CABRERA, Karin [DE/DE];
Mühlweg 14, D-63303 Dreieich (DE). SÄTTLER, Günther
[DE/DE]; Scribastrasse 15, D-64354 Reinheim (DE).
WIELAND, Gerhard [DE/DE]; Im Bangert 19, D-64625
Bensheim (DE).(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frank-
furter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).(81) Bestimmungsstaaten: CZ, JP, US, europäisches Patent (AT,
BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE).

Veröffentlicht

*Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen
Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen
eintreffen.*

(54) Title: SEPARATOR

(54) Bezeichnung: TRENNMITTEL

(57) Abstract

Porous ceramic shaped bodies are used as a substance separating medium, in particular as a stationary phase for chromatography. Also disclosed are surface-modified porous ceramic shaped bodies, as well as chromatography columns and cartridges containing the porous ceramic shaped bodies as stationary phase.

(57) Zusammenfassung

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von porösen keramischen Formkörpern als Medium für Stofftrennungen, insbesondere als stationäre Phase für die Chromatographie. Weiterhin betrifft die Erfindung oberflächenmodifizierte poröse keramische Formkörper, sowie Chromatographiesäulen und -kartuschen, die poröse keramische Formkörper als stationäre Phase enthalten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Trennmittel

Beschreibung

5 Die Erfindung betrifft die Verwendung von porösen keramischen Formkörpern als Medium für Stofftrennungen, insbesondere als stationäre Phase in der Chromatographie. Die Erfindung betrifft weiterhin keramische Formkörper, deren Porenoberflächen modifiziert sind.

10 Stofftrennungen im Sinne der Erfindung umfassen im wesentlichen chromatographische Trennungen, beispielsweise mittels Säulen-, Dünnschicht- oder Gaschromatographie, Flüssig-Flüssig-Extraktionen, Adsorptions- und Desorptionsverfahren unter Beteiligung einer Gasphase oder einer flüssigen Phase und elektrophoretische Trennungen. Nicht
15 umfaßt unter diesem Begriff sind destillative und mechanische Trennungen, beispielsweise Filtrationen.

Bei den Verfahren der Säulenflüssigkeitschromatographie werden Chromatographierohre benutzt, die an beiden Enden mit Filterelementen verschlossen sind, und die mit Anschlußstücken für Zu- und Ableitung für
20 Elutionsmittel versehen sind. In diese Rohre werden pulverförmige Sorbentien eingefüllt. Anstelle von Chromatographierohren, bei denen alle Bauelemente ausgetauscht werden müssen, werden auch Kartuschensysteme benutzt, bei denen lediglich ein Rohr mit
25 Filterelementen, das ein pulverförmiges Sorbens enthält, ausgetauscht werden muß. Die Verschraubungen sind weiterverwendbar. Derartige Kartuschensysteme sind in EP-B-0 268 185 und in EP-B-0 305 817 beschrieben. Bei derartigen Säulenpackungen bestehend aus losen pulverförmigen Sorbentien kommt es beispielsweise durch mechanische
30 Beanspruchung zu Veränderungen, wodurch die Reproduzierbarkeit zwischen Chromatographieläufen verringert wird.

Aufgabe der Erfindung ist es, stationäre Phasen mit stabiler Struktur für Stofftrennungen, insbesondere für die Chromatographie, beispielsweise für
35 die Dünnschicht- und Säulenchromatographie, bereitzustellen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die Verwendung von porösen keramischen Formkörpern für Stofftrennungen gelöst.

5 Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von porösen keramischen Formkörpern für Stofftrennungen mit der Maßgabe, daß diese Formkörper mit dreidimensional interkonnektierendem Porensystem nicht durch Formgebung einer plastisch verformbaren und anschließend verfestigbaren Masse hergestellt werden, wobei man den Formkörper schichtenweise durch wiederholte Abfolge der Schritte

10 - Erzeugung einer entsprechend dem Porensystem bildartig strukturierten Schicht aus der Masse
- Verfestigung der Schicht
aufbaut, und wobei man die Bildstrukturen der einzelnen Schichten von entsprechenden Vorlagen überträgt.

15 Gegenstand der Erfindung ist ein poröser keramischer Formkörper, dessen Porenflächen modifiziert sind, und dessen Verwendung für Stofftrennungen. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform sind die Mantelflächen dieses Formkörpers unporös oder mit einem dichten Überzug versehen.

20 Gegenstand der Erfindung ist eine Chromatographiesäule ausgerüstet mit Anschlußstücken für Zu- und Ableitung für Elutionsmittel, dadurch gekennzeichnet, daß als stationäre Phase ein poröser keramischer Formkörper enthalten ist.

25 Gegenstand der Erfindung ist eine Kartusche für die Flüssigkeitschromatographie, dadurch gekennzeichnet, daß als stationäre Phase ein poröser keramischer Formkörper enthalten ist.

30 In der Abbildung 1 ist eine erfindungsgemäße Chromatographiesäule dargestellt.

35 In der Patentanmeldung DE 42 05 969 wird ein spezielles Verfahren zur Herstellung poröser keramischer Formkörper, sowie die Verwendung derartiger Formkörper für die Chromatographie offenbart: Poröse Formkörper mit dreidimensional interkonnektierendem Porensystem werden durch Formgebung

einer plastisch verformbaren und anschließend verfestigbaren Masse hergestellt, wobei man den Formkörper schichtenweise durch wiederholte Abfolge der Schritte

- Erzeugung einer entsprechend dem Porensystem bildartig strukturierten Schicht aus der Masse
- Verfestigung der Schicht

aufbaut, und wobei man die Bildstrukturen der einzelnen Schichten von entsprechenden Vorlagen überträgt.

Es hat sich jedoch herausgestellt, daß auch nach anderen Verfahren hergestellte poröse keramische Formkörper als stationäre Phase bei der Chromatographie oder anderen Verfahren der Stofftrennung eingesetzt werden können.

Erfindungsgemäß können die dem Fachmann für die Herstellung von Keramiken bekannten Materialien benutzt werden, die bei Temperaturen zwischen 600 und 2000 °C gesintert werden. Dazu gehören oxidische und nichtoxidische anorganische Materialien wie z.B. Oxide, Carbide, Boride, Nitride sowie Mischungen davon. Beispiele solcher Materialien sind insbesondere calciumphosphathaltige Verbindungen wie Hydroxylapatit, SiO₂, Al₂O₃, SiC, SiOC, ZrO₂, TiO₂ und BN.

Herkömmliche Chromatographiesäulen können eine im wesentlichen monomodale Porengrößenverteilung aufweisen, wenn die verwendeten Partikel eng klassiert und nicht porös sind; sie weisen eine im wesentlichen bimodale Porengrößenverteilung auf, beispielsweise wenn die Säulenpackung aus eng klassierten porösen Partikeln besteht. Auch andere Porengrößenverteilungen sind bei herkömmlichen Chromatographiesäulen bekannt. Entsprechend können die erfindungsgemäß benutzten porösen Formkörper eine im wesentlichen monomodale Porengrößenverteilung oder eine im wesentlichen bimodale Porengrößenverteilung aufweisen. Auch andere Porengrößenverteilungen können erfindungsgemäß benutzt werden. Dazu gehören auch durchgängige kanalförmige Poren. Dem Fachmann sind geeignete Verfahren zur Herstellung von porösen keramischen Formkörpern aus verschiedenartigen Materialien bekannt. Geeignete Ausgangsmaterialien und Verfahrensvarianten sind in Handbüchern wie Ullmann's

Encyclopedia of Industrial Chemistry (1986) Verlag Chemie und in Kingery, W.D., Bowen, H.K., und Uhlmann, D.R. (1976) Introduction to Ceramics, John Wiley Verlag, beschrieben. Entsprechend dem Verwendungszweck

5 können die erfindungsgemäß verwendeten porösen keramischen Formkörper verschiedene geometrische Formen, wie z.B. Zylinder, Prismen, Quader, Kegel, Scheiben oder Platten, aufweisen. Beispielsweise werden bei der Verwendung für die Säulenchromatographie zylinderförmige poröse Formkörper bevorzugt, bei der Dünnschichtchromatographie scheiben- oder plattenförmige Formkörper.

10

Bei herkömmlichen chromatographischen Trennverfahren werden häufig chemisch modifizierte Trennmaterialien eingesetzt, um unterschiedlichste Selektivitäten für die verschiedenen Prinzipien der chromatographischen Stofftrennung zu erreichen:

15

Adsorptionschromatographie,
reversed phase (RP) Chromatographie,
Verteilungschromatographie,
Gelpermeationschromatographie,
hydrophobe Interaktionschromatographie,

20

Affinitätschromatographie,
Ionenaustauschchromatographie,
chromatographische Trennung von Racematen an chiralen Trägern,
selektive Adsorption und Desorption.

25

Die Adsorptionschromatographie wird u. a. auch bei der Probenvorbereitung als spezielle Ausführungsform eingesetzt. Dabei werden Sorbentien, die im wesentlichen aus einem anorganischen Basisträger bestehen, beispielsweise aus SiO_2 oder Al_2O_3 , an der Oberfläche modifiziert, um das Trennmögen des Materials zu beeinflussen. Grundsätzlich können die zur

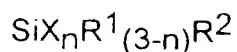
30

Modifizierung chromatographischer Trägermaterialien eingesetzten Verfahren auch zur Modifizierung der erfindungsgemäßen Formkörpern benutzt werden; geeignete Modifikationsverfahren sind dem Fachmann bekannt. Der erfindungsgemäß verwendete Begriff "oberflächenmodifiziert" ist in diesem Sinn zu verstehen. Beispiele derartiger für den genannten

35

Zweck bekannter Oberflächenmodifikationen sind:

a) Die Derivatisierung mit Silanderivaten der Formel I



worin

5 X Methoxy, Ethoxy oder Halogen,

R¹ C₁ - C₅ -Alkyl,

n 1, 2 oder 3

bedeuten und

R² eine der im folgenden angegebene Bedeutungen besitzt:

10 a1) unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl oder Aryl, wie z.B. n-Octadecyl, n-Octyl, Benzyl- oder Cyanopropyl;

a2) anionische oder saure Reste, wie z.B. Carboxypropyl;

a3) kationische oder basische Reste, wie z.B. Aminopropyl, Diethylaminopropyl oder Triethylammoniumpropyl;

15 a4) hydrophile Reste, wie z.B. (2,3-Dihydroxypropyl)-oxypropyl;

a5) bindungsfähige aktivierte Reste, wie z.B. (2,3-Epoxypropyl)-oxypropyl.

b) Die Adsorption oder chemische Bindung von Polymeren wie Polybutadien, Siloxanen, Polymeren auf der Grundlage von Styrol/Divinylbenzol, von (Meth)acrylsäurederivaten oder von anderen Vinylverbindungen, sowie von Peptiden, Proteinen, Polysacchariden und Polysaccharidderivaten an dem Basisträger;

20

c) Die chemische Bindung von unter b) genannten Polymeren über die unter a) genannten Derivate; dazu gehören Pfropfpolymerisate von Poly(meth)-acrylsäurederivaten auf diolmodifiziertem Kieselgel nach EP-B-0 337 144.

25

d) Die Adsorption oder chemische Bindung von chiralen Phasen, wie z.B. von Aminosäurederivaten, Peptiden oder Proteinen, oder von Cyclodextrinen, Polysacchariden oder Polysaccharidderivaten.

30

Weitere gebräuchliche Derivatisierungsmöglichkeiten und Derivatisierungsverfahren sind dem Fachmann bekannt und in gängigen Handbüchern wie Unger, K.K. (ed) Porous Silica, Elsevier Scientific Publishing Company (1979) oder Unger, K.K. Packings and Stationary Phases in Chromatographic Techniques, Marcel Dekker (1990) beschrieben.

35

Die erfindungsgemäßen Formkörper besitzen die für Säulen in der Flüssigkeitschromatographie gebräuchlichen Abmessungen: 2 - 10 mm Durchmesser für analytische Anwendungen und größere Durchmesser (bis zu ca. 0,5 m) für präparative Anwendungen; die Länge beträgt wenige Millimeter bis zu 50 cm, jedoch werden in Spezialfällen auch Säulen von bis zu 2 m Länge eingesetzt. Die erfindungsgemäßen Formkörper sind sowohl als Trenn- als auch als Vorsäulen geeignet. Dabei entfällt das Packen von Säulen oder Kartuschen, wodurch insbesondere bei Vorsäulen, die häufig nur einmal verwendet werden, eine große Ersparnis entsteht. Die erfindungsgemäßen Formkörper stellen ein im Vergleich zu herkömmlichen Sorbenspackungen festes, unveränderliches Sorbensbett dar. Nach ihrer Verwendung sind die erfindungsgemäß benutzten Formkörper leicht zu entsorgen, da diese im Gegensatz zu Säulen oder Kartuschen im wesentlichen nur aus dem keramischen Material bestehen.

Bei der Verwendung als Träger für die Dünnschichtchromatographie sind die Formkörper als dünne Schichten ausgebildet, die zusätzlich einen dickeren unporösen Teil aufweisen können, oder die auf einem nicht-porösen Hilsträger aufgebracht sein können. Bei der erfindungsgemäßen Verwendung von Formkörpern in der Dünnschichtchromatographie entfällt das aufwendige Auftragen der Sorbensschicht auf die Platte oder Folie.

Die Porosität ist eine wesentliche Eigenschaft der erfindungsgemäß verwendeten keramischen Formkörper. Die Porosität hat wesentliche Einflüsse auf das Flußverhalten, auf die für die chromatographische Trennung wirksame Oberfläche und auf die Möglichkeit, die Oberflächen des Formkörpers zu derivatisieren. Die Porosität wird als Verhältnis von Porenvolumen zum Gesamtvolumen des Formkörpers ausgedrückt. Dieses Verhältnis läßt sich beispielsweise durch die Bestimmung der mittleren Dichte des Formkörpers bestimmen, wenn die Dichte des Gerüstmaterials bekannt ist. Andere Bestimmungsmethoden für die Porosität beruhen auf der Gewichtsbestimmung vor

und nach Sättigung des Formkörpers mit Wasser oder auf der Porosometrie. Der Porositätsbereich ist abhängig von dem angewendeten Trennverfahren und den Dimensionen des Formkörpers. Für die Säulenflüssigkeitschromatographie wird ein Porositätsgrad von 20 - 75 %, insbesondere von 50 - 65 %, bevorzugt. Die Oberfläche der erfindungsgemäß verwendeten porösen Formkörpern beträgt typischerweise 1 - 1000 m²/g.

Die in der Abbildung 1 beispielhaft dargestellte erfindungsgemäße Chromatographiesäule besteht aus einem als Sorbensbett dienenden porösen keramischen Formkörper (1), einem flüssigkeitsdichten Mantel (2) aus Teflon, einem Druckmantel (3) mit endständigen Überwurfmuttern (4) mit Anschlußstücken (5). Zwischen dem Formkörper und dem Anschlußstück kann ein Filter (6), beispielsweise ein Sieb aus Teflon, angeordnet sein. Um den flüssigkeitsdichten Mantel von dem Elutionsmitteldruck zu entlasten, kann durch einen Anschlußstutzen (7) im Druckmantel eine druckübertragende Flüssigkeit in einen Spalt (8) zwischen flüssigkeitsdichten Mantel (2) und Druckmantel (3) gepreßt werden, wobei der dabei aufgewendete Druck im allgemeinen höher oder gleich dem Elutionsmitteldruck ist. Als druckübertragende Flüssigkeit können Hydrauliköle, wäßrige Lösungen oder das Elutionsmittel dienen.

Beispiele:

A Behandlung und Derivatisierung von Formkörpern

Beispiel A1: Behandlung eines Formkörpers aus Al₂O₃

Ein handelsüblicher poröser Formkörper aus Al₂O₃ mit einem Durchmesser von 4 mm und einer Länge von 125 mm (Porositätsgrad 20-30 %) wird in einer Mischung aus 125 ml Acetonitril und 125 ml Natronlauge (25 mM) gelegt und in einem Laborultraschallbad 45 Minuten beschallt. Anschließend wird der Formkörper in reinem Acetonitril nochmals beschallt (15 Minuten).

Beispiel A2: Behandlung eines Formkörpers aus SiO_2

Ein handelsüblicher keramischen Formkörper aus SiO_2 mit einem Durchmesser von 4 mm, einer Länge von 125 mm und einer Porosität von 50 Vol% wird in einen mit 25%iger Salzsäure gefüllten Meßzylinder gegeben und dort 48 Stunden belassen. Anschließend wird er mehrmals mit Methanol/ Wasser gewaschen.

Beispiel A3: Modifizierung eines porösen keramischen Formkörpers

Ein handelsüblicher keramischer Formkörper aus SiO_2 mit einem Durchmesser von 4 mm, einer Länge von 125 mm und einer Porosität von 50 Vol% wird nach dem von Gilpin et al. beschriebenen Verfahren (Anal. Chem. **46**, 1314 ff (1974)) in situ mit Methyloctadecyldichlorsilan chemisch derivatisiert: Dazu wird eine Lösung (10 % G/G) des Silans in Toluol durch den Formkörper gepumpt. Anschließend wird mit reinem Toluol gewaschen und mit Acetonitril und Acetonitril-Wasser (50:50; V:V) bis zum Erreichen einer konstanten Basislinie konditioniert.

Beispiel A4: Herstellung eines für Vorsäulen geeigneten Formkörpers aus Al_2O_3

Nach Beispiel A1 hergestellte Formkörper werden in kurze (Länge 4 mm) Stücke getrennt, die in eine Vorsäulenhalterung passen.

Beispiel A5: Herstellung eines porösen, chemisch modifizierten, keramischen Formkörpers

Der nach Beispiel A2 vorbehandelte Formkörper wird wie unter Beispiel A3 beschrieben chemisch modifiziert.

B Chromatographiesäulen und -kartuschen

Beispiel B1: Trennsäule mit einem porösen keramischen Formkörper

5 Der Formkörper aus Beispiel A1 wird in eine Halterung entsprechend Abbildung 1 eingelegt, so daß Zu- und Ableitungen für das Elutionsmittel an den Stirnseiten des Zylinders angebracht werden können und der Zylindermantel lösungsmitteldicht abgeschlossen ist. Diese Säule wird an eine übliche HPLC-Apparatur angeschlossen.

10

Beispiel B2: Trennsäule mit einem derivatisierten, porösen keramischen Formkörper

15 Der Formkörper aus Beispiel A3 wird in eine Halterung entsprechend Abbildung 1 eingelegt, so daß Zu- und Ableitungen für das Elutionsmittel an den Stirnseiten des Zylinders angebracht werden können und der Zylindermantel lösungsmitteldicht abgeschlossen ist. Diese Säule wird an eine übliche HPLC-Apparatur angeschlossen.

20

Beispiel B3: Trennsäule mit einem porösen, chemisch modifizierten, keramischen Formkörper

25 Der Formkörper aus Beispiel A5 wird in eine Halterung eingelegt, so daß Zu- und Ableitungen für das Elutionsmittel an den Stirnseiten des Zylinders angebracht werden können und der Zylindermantel lösungsmitteldicht abgeschlossen ist. Diese Säule wird an eine übliche HPLC-Apparatur angeschlossen.

30

35

Beispiel B4: Trennsäule mit einem porösen keramischen Formkörper

Ein handelsüblicher poröser Formkörper aus ZrO_2 mit einem Durchmesser von 4 mm und einer Länge von 125 mm (Porositätsgrad 20-30 %) wird in eine Halterung entsprechend Abbildung 1 eingelegt, so daß Zu- und Ableitungen für das Elutionsmittel an den Stirnseiten des Zylinders angebracht werden können und der Zylindermantel lösungsmitteldicht abgeschlossen ist. Diese Säule wird an eine übliche HPLC-Apparatur angeschlossen.

C Anwendungsbeispiele**Beispiel C1: Trennung isomerer Nitroanilide**

Auf die Trennsäule aus Beispiel B1 werden 5 µl einer Mischung von 2-Nitroacetanilid (88 µg/ml) und 3-Nitroacetanilid (545 µg/ml) in dem Elutionsmittel n-Heptan/Dioxan (80:20; V:V) aufgetragen. Es wird mit 0,05 ml/min eluiert und durch Messung der UV-Absorption bei 254 nm detektiert. Beide Substanzen werden getrennt nach 22 Minuten (2-Nitroacetanilid) und nach 51 Minuten (3-Nitroacetanilid) eluiert.

Beispiel C2: Trennung von Aromaten

Auf die Trennsäule aus Beispiel B2 werden 10 µl einer Mischung von Naphthalin (17 µg/ml), Anthracen (3 µg/ml) und Benzanthracen (600 µg/ml) in dem Elutionsmittel Acetonitril/Wasser (50:50; V:V) aufgegeben. Es wird mit einem Fluß von 1 ml/Min. eluiert und durch UV-Absorption bei 254 nm detektiert. Alle drei Substanzen werden getrennt:

Retentionszeiten in Min

Naphthalin	1.6
Anthracen	3.1
Benzanthracen	6.8

Beispiel C3: Trennung von methylierten Anilinen

Auf die Trennsäule aus Beispiel B2 werden 10 µl einer Mischung von Anilin, N-Methylanilin und N,N-Dimethylanilin in dem Elutionsmittel Acetonitril/Wasser (75:25; V:V) aufgegeben. Es wird mit 0.8 ml/ Min eluiert und durch Messung der UV-Absorption bei 254 nm detektiert. Alle drei Substanzen werden getrennt:

	Aufgabe in µg/ ml	Retentionszeit in Min
10 Anilin	13.2	1.05
N-Methylanilin	8.6	1.74
N,N-Dimethylanilin	12.9	4.9

Beispiel C4: Trennung alkylierter Aniline

Auf die Trennsäule aus Beispiel B2 werden 10 µl einer Mischung aus N,N-Dimethylanilin und N,N-Diethylanilin aufgegeben und unter den Bedingungen wie in Beispiel C3 angegeben eluiert. Beide Substanzen werden getrennt eluiert:

	Aufgabe in µg/ ml	Retentionszeit in Min
N,N-Dimethylanilin	5.8	1.22
N,N-Diethylanilin	21.3	8.13

Beispiel C5: Trennung von Phtalsäureestern

Auf die Trennsäule aus Beispiel B2 werden 10 µl einer Mischung aus Benzylbutylphthalat und Dinonylphthalat aufgegeben und unter den Bedingungen wie in Beispiel C3 angegeben eluiert. Beide Substanzen werden getrennt eluiert:

	Aufgabe in µg/ ml	Retentionszeit in Min
Benzylbutylphthalat	130	1.03
Dinonylphthalat	410	5.66

Beispiel C6: Trennung von Proteinen

Auf die Trennsäule aus Beispiel B3 werden 10 µl einer Proteinmischung aus Trypsin, Ribonuclease A, Cytochrom C, BSA und Ovalbumin gelöst in 0.1% Trifluoressigsäure aufgegeben. Unter folgenden Bedingungen wird eluiert:
 5 Fluß: 0.8 ml/ Min; Detektion: UV-Absorption bei 280 nm; Eluent : A: Wasser + 0.2% Trifluoressigsäure und B: Acetonitril + 0.2% Trifluoressigsäure;
 Gradient: von A: 80% + B: 20% auf A: 0% + B: 100% innerhalb von 10 Min.
 Die 5 Proteine werden getrennt:

	Konzentration mg/ ml	Retentionszeit in Min
Trypsin	5.5	0.7
Ribonuclease A	2.3	3.52
Cytochrom C	2.1	4.41
15 BSA	3.2	5.08
Ovalbumin	6.9	5.52

Beispiel C7: Trennung von isomeren Nitroacetaniliden

Auf die Trennsäule aus Beispiel B4 werden 5 µl einer Mischung aus 2-Nitroacetanilid (88 µg/ ml) und 3-Nitroacetanilid (545 µg/ ml) in dem Elutionsmittel n-Heptan/Dioxan (99:1; V:V) aufgetragen. Es wird mit 0,2 ml/min eluiert und durch Messung der UV- Absorption bei 254 nm detektiert.
 25 Beide Substanzen werden getrennt nach 4,4 Minuten (2-Nitroacetanilid) und nach 9,7 Minuten (3-Nitroacetanilid) eluiert.

Bei der erfindungsgemäßen Verwendung der porösen keramischen Formkörper in Kartuschensystemen sind keine zusätzlichen Säulenrohre aus Glas oder Edelstahl notwendig, sondern lediglich die Verwendung von wiederverwendbaren Halterungen. Da die Formkörper aus einem einheitlichen Material bestehen, ist die Entsorgung verbrauchter Kartuschen erheblich vereinfacht. Die feste unveränderliche Packung des Sorbens
 30 gewährleistet eine gute Reproduzierbarkeit zwischen verschiedenen Chromatographieläufen.

5 Auch ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, daß ein Fachmann die obige Beschreibung im weitesten Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keineswegs in irgendeiner Weise begrenzende Offenbarung aufzufassen.

10 Die vollständige Offenbarung aller vor- und nachstehend aufgeführten Patentanmeldungen, Patente und Veröffentlichungen sind durch Bezugnahme in diese Anmeldung eingeschlossen.

15

20

25

30

35

Ansprüche

1. Verwendung von porösen keramischen Formkörpern für Stofftrennungen mit der Maßgabe, daß diese Formkörper mit dreidimensional inter-
- 5 konnektierendem Porensystem nicht durch Formgebung einer plastisch verformbaren und anschließend verfestigbaren Masse hergestellt werden, wobei man den Formkörper schichtenweise durch wiederholte Abfolge der Schritte
- Erzeugung einer entsprechend dem Porensystem bildartig strukturierten
- 10 Schicht aus der Masse
- Verfestigung der Schicht
- aufbaut, und wobei man die Bildstrukturen der einzelnen Schichten von entsprechenden Vorlagen überträgt.
- 15 2. Verwendung von porösen keramischen Formkörpern für Stofftrennungen, dadurch gekennzeichnet, daß Formkörper verwendet werden, deren Porenflächen modifiziert sind.
3. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Stofftrennung durch Chromatographie erfolgt.
- 20 4. Poröser keramischer Formkörper, dadurch gekennzeichnet, daß die Porenflächen modifiziert sind.
- 25 5. Formkörper nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß er die Form eines Zylinders mit kreisförmigen oder elliptischen Querschnitt oder einer prismatischen Säule besitzt.
6. Formkörper nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Mantel-
- 30 fläche(n) unporös sind.
7. Formkörper nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß er die Form einer flachen Scheibe oder Platte besitzt.

8. Chromatographiesäule ausgerüstet mit Anschlußstücken für Zu- und Ableitung für Elutionsmittel, dadurch gekennzeichnet, daß als stationäre Phase ein poröser keramischer Formkörper enthalten ist.

5 9. Kartusche für die Flüssigkeitschromatographie, dadurch gekennzeichnet, daß als stationäre Phase ein poröser keramischer Formkörper enthalten ist.

10 10. Verfahren zur säulenchromatographischen Auftrennung eines Gemisches, dadurch gekennzeichnet, daß eine Säule nach Anspruch 6 verwendet wird.

15

20

25

30

35

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 G01N30/48 B01D15/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 G01N B01D B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 110, no. 8, 20 February 1989, Columbus, Ohio, US; abstract no. 62516w, IWAMOTO 'MANUFACTURE OF GLASS-CERAMICS' page 311 ;column 1 ; see abstract & JP,A,63 201 020 (IWAMOTO) 19 August 1988 ---	1,3
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 90, no. 24, 11 June 1979, Columbus, Ohio, US; abstract no. 197143, KATO 'COLUMN FOR GAS AND LIQUID CHROMATOGRAPHY' page 714 ;column 1 ; see abstract & JP,A,7 909 691 (KATO) 24 January 1979 --- -/--	1,3,5,6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 June 1994

Date of mailing of the international search report

06. 07. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wendling, J-P

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE WPI Week 9103, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 91-019089 & JP,A,2 291 963 (MATSUNAMI GLASS) 3 December 1990 see abstract</p> <p>---</p>	1,3,5,6, 10
A	<p>EP,A,0 220 764 (AGENCY OF IND. SCIENCE AND TECHN.) 6 May 1987 see page 4, line 1 - page 5, line 40 see page 6-7; claims 1-17</p> <p>---</p>	1,3
A	<p>EP,A,0 313 090 (ASAHI) 26 April 1989 see page 3, column 4, line 6-7 see column 9-11; claims 1-19</p> <p>---</p>	1,3
A	<p>FR,A,2 121 002 (SHIONOGI) 18 August 1972 see page 4, line 31 - page 5, line 8 see page 9-10; claims 1-12</p> <p>---</p>	1,3,5-7
A	<p>US,A,4 933 307 (MARSHALL) 12 June 1990 see column 1, line 40 - column 2, line 56</p> <p>---</p>	1,3
A	<p>EP,A,0 161 659 (FUJI PHOTO) 21 November 1985 see page 20; claims 1-3</p> <p>---</p>	1-4
A	<p>EP,A,0 160 267 (KANTO) 6 November 1985 see page 22, line 24 - page 26, line 9</p> <p>---</p>	1,3
A	<p>DE,A,41 02 635 (STEINACHGLAS) 6 August 1992 see page 2, line 1-7</p> <p>---</p>	1
A	<p>US,A,3 549 524 (HALLER) 22 December 1970 see column 9-10; claims 1-13</p> <p>---</p>	1-4,10
A	<p>WO,A,93 01494 (TOXI LAB) 21 January 1993 see page 32-35; claims 1-12</p> <p>---</p>	1,4,8
P,A	<p>DE,A,42 05 969 (MERCK) 2 September 1993 cited in the application see column 8, line 4-32</p> <p>-----</p>	1

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP-A-63201020	19-08-88	NONE	
JP-A-7909691		NONE	
EP-A-0220764	06-05-87	JP-C- 1617152	12-09-91
		JP-B- 2062503	25-12-90
		JP-A- 62202839	07-09-87
		CA-A- 1257299	11-07-89
		US-A- 4778777	18-10-88
EP-A-0313090	26-04-89	DE-D- 3888079	07-04-94
		US-A- 5030611	09-07-91
		JP-A- 2064075	05-03-90
FR-A-2121002	18-08-72	DE-A- 2165398	27-07-72
		NL-A- 7117173	03-07-72
US-A-4933307	12-06-90	NONE	
EP-A-0161659	21-11-85	JP-A- 60238758	27-11-85
		JP-A- 61104253	22-05-86
		JP-A- 61104254	22-05-86
EP-A-0160267	06-11-85	JP-C- 1734085	17-02-93
		JP-B- 4017900	26-03-92
		JP-A- 60226415	11-11-85
		JP-C- 1734086	17-02-93
		JP-B- 4017901	26-03-92
		JP-A- 60226416	11-11-85
		JP-A- 61147162	04-07-86
		US-A- 4871693	03-10-89
		US-A- 4698317	06-10-87
DE-A-4102635	06-08-92	NONE	
US-A-3549524	22-12-70	CH-A- 469260	
		FR-A- 1504830	
		NL-A- 6615823	11-05-67
WO-A-9301494	21-01-93	AU-A- 2310992	11-02-93

Information on patent family members

PCT/EP 94/00488

02-09-93

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5 G01N30/48 B01D15/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 5 G01N B01D B01J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 110, no. 8, 20. Februar 1989, Columbus, Ohio, US; abstract no. 62516w, IWAMOTO 'MANUFACTURE OF GLASS-CERAMICS' Seite 311 ;Spalte 1 ; siehe Zusammenfassung & JP,A,63 201 020 (IWAMOTO) 19. August 1988 ---	1,3
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 90, no. 24, 11. Juni 1979, Columbus, Ohio, US; abstract no. 197143, KATO 'COLUMN FOR GAS AND LIQUID CHROMATOGRAPHY' Seite 714 ;Spalte 1 ; siehe Zusammenfassung & JP,A,7 909 691 (KATO) 24. Januar 1979 --- -/--	1,3,5,6



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

-& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. Juni 1994

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

06. 07. 94

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Wendling, J-P

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>DATABASE WPI Week 9103, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 91-019089 & JP,A,2 291 963 (MATSUNAMI GLASS) 3. Dezember 1990 siehe Zusammenfassung ---</p>	1,3,5,6, 10
A	<p>EP,A,0 220 764 (AGENCY OF IND. SCIENCE AND TECHN.) 6. Mai 1987 siehe Seite 4, Zeile 1 - Seite 5, Zeile 40 siehe Seite 6-7; Ansprüche 1-17 ---</p>	1,3
A	<p>EP,A,0 313 090 (ASAHI) 26. April 1989 siehe Seite 3, Spalte 4, Zeile 6-7 siehe Spalte 9-11; Ansprüche 1-19 ---</p>	1,3
A	<p>FR,A,2 121 002 (SHIONOGI) 18. August 1972 siehe Seite 4, Zeile 31 - Seite 5, Zeile 8 siehe Seite 9-10; Ansprüche 1-12 ---</p>	1,3,5-7
A	<p>US,A,4 933 307 (MARSHALL) 12. Juni 1990 siehe Spalte 1, Zeile 40 - Spalte 2, Zeile 56 ---</p>	1,3
A	<p>EP,A,0 161 659 (FUJI PHOTO) 21. November 1985 siehe Seite 20; Ansprüche 1-3 ---</p>	1-4
A	<p>EP,A,0 160 267 (KANTO) 6. November 1985 siehe Seite 22, Zeile 24 - Seite 26, Zeile 9 ---</p>	1,3
A	<p>DE,A,41 02 635 (STEINACHGLAS) 6. August 1992 siehe Seite 2, Zeile 1-7 ---</p>	1
A	<p>US,A,3 549 524 (HALLER) 22. Dezember 1970 siehe Spalte 9-10; Ansprüche 1-13 ---</p>	1-4,10
A	<p>WO,A,93 01494 (TOXI LAB) 21. Januar 1993 siehe Seite 32-35; Ansprüche 1-12 ---</p>	1,4,8
P,A	<p>DE,A,42 05 969 (MERCK) 2. September 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Spalte 8, Zeile 4-32 -----</p>	1

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP-A-63201020	19-08-88	KEINE	
JP-A-7909691		KEINE	
EP-A-0220764	06-05-87	JP-C- 1617152	12-09-91
		JP-B- 2062503	25-12-90
		JP-A- 62202839	07-09-87
		CA-A- 1257299	11-07-89
		US-A- 4778777	18-10-88
EP-A-0313090	26-04-89	DE-D- 3888079	07-04-94
		US-A- 5030611	09-07-91
		JP-A- 2064075	05-03-90
FR-A-2121002	18-08-72	DE-A- 2165398	27-07-72
		NL-A- 7117173	03-07-72
US-A-4933307	12-06-90	KEINE	
EP-A-0161659	21-11-85	JP-A- 60238758	27-11-85
		JP-A- 61104253	22-05-86
		JP-A- 61104254	22-05-86
EP-A-0160267	06-11-85	JP-C- 1734085	17-02-93
		JP-B- 4017900	26-03-92
		JP-A- 60226415	11-11-85
		JP-C- 1734086	17-02-93
		JP-B- 4017901	26-03-92
		JP-A- 60226416	11-11-85
		JP-A- 61147162	04-07-86
		US-A- 4871693	03-10-89
		US-A- 4698317	06-10-87
DE-A-4102635	06-08-92	KEINE	
US-A-3549524	22-12-70	CH-A- 469260	
		FR-A- 1504830	
		NL-A- 6615823	11-05-67
WO-A-9301494	21-01-93	AU-A- 2310992	11-02-93

